Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Serologische tierexperimentelle Untersuchungen mit einem Histamin-Gammaglobulin-Komplex

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von:
Mehdi Peseschgmehr
aus Teheran (Persien)

1962

D 29

U. Univ. Bibliothek Tübingen

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Dekan: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 5. 1962

Sonderabdruck aus

ALLERGIE *und* ASTHMA

Organ der Gesellschaft für Allergie- und Asthmaforschung der DDR und der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Band 10 **Juni 1964** **Heft 2/3**

Experimentelle serologische Studien an einem Histamin-Gammaglobulin-Komplex

Von

F. SCHEIFFARTH, H. GÖTZ, L. ZICHA und M. PESESCHGMEHR

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Mit 3 Abbildungen

In früheren eigenen Untersuchungen (8, 11, 12, 13) wurde die Frage der pharmakologischen Wirksamkeit eines Histamin-Gammaglobulin-Komplexes bereits tierexperimentell geprüft. Hierbei gelang erstmalig der Nachweis eines Soforteffektes gegenüber Histamin, Serotonin und Azetylcholin. Außerdem konnte gezeigt werden, daß die Schutzeffekte gegenüber biogenen Aminen ab der vierten Injektion sprunghaft zunehmen. Während der Soforteffekt über Permeabilitätsänderungen oder über pektische Eigenschaften zustande kommt, war bisher unklar, inwieweit die nach einem Intervall einsetzende Wirkung entweder auf eine Kumulationswirkung oder auf eine polyvalente Antikörperbildung zurückzuführen ist.

In vorliegender Arbeit sollte nun die Frage der Antikörperbildung und der Antikörperqualität sowie die biologische Wirkung des genannten Histamin-Gammaglobulin-Komplexes geprüft werden.

Methoden und Tiermaterial

Es wurden insgesamt sieben Kaninchen mit Gewichten zwischen 2000 und 3000 g in Versuch genommen, wovon drei mit Histamin-Gammaglobulin-Komplex (KH-I bis KH-III), drei weitere mit Human-Gammaglobulin[1]) (KG-I bis KG-III) sensibilisiert wurden; das siebente Kaninchen wurde als Kontrolltier eingesetzt, also nicht behandelt.

Antigene:

Die zur Sensibilisierung verwendeten Antigene, Histamin-Gammaglobulin-Komplex und Human-Gammaglobulin sowie das dem Histamin-Gammaglobulin zugrunde liegende Gammaglobulin, wurden in folgender Weise aufbereitet: Histamin-Gammaglobulin-Komplex nach Vorschrift (zur therapeutischen Anwendung in der Humanpathologie). Human-Gammaglobulin vierprozentig mit physiologischer NaCl-Lösung, Gammaglobulin des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes in der gebotenen unverdünnten Konzentration. Die Antigene wurden papierelektrophoretisch sowie agarelektrophoretisch, und zwar sowohl mit der einfachen Elektrophorese im Agargel als auch mit der Immunoelektrophorese analysiert.

[1]) Human-Gammaglobulin der Behringwerke, Marburg.

Versuchsanordnung. Die Seren der in Versuch genommenen Kaninchen wurden vor Versuchsbeginn auf unspezifische Präzipitate, ferner auf die relative Zusammensetzung ihrer Serumeiweißkörper sowie auf ihren Gehalt an Gesamteiweiß untersucht.

Die zur Sensibilisierung erforderlichen Injektionen erfolgten bei sechs Kaninchen jeden zweiten Tag intravenös bis zu insgesamt zwölf Injektionen. In Gruppe K_H wurden pro Tier und Injektion 0,5 ml des nach Vorschrift aufbereiteten Histamin-Gammaglobulin-Komplexes in eine der Ohrvenen appliziert. Die Gruppe K_G erhielt pro Tier und Injektion 0,5 ml der vierprozentigen Human-Gammaglobulin-Lösung.

Am zwölften Tag nach Versuchsbeginn sowie am sechsten Tag nach Abschluß der Sensibilisierungsserie wurden jeweils bei allen Tieren, einschließlich des siebenten als Kontrolltier eingesetzten Kaninchens, Serumkontrollen mit folgenden Einzeluntersuchungen vorgenommen: Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes im Serum, papierelektrophoretische Untersuchung, Präzipitationsreaktion mit dem Diffusionsverfahren im Agargel nach *Ouchterlony* und, in geeigneten Fällen, Immunoelektrophorese nach *Grabar* und *Williams*.

Nach einem Intervall von zwanzig Tagen wurde für jede Gruppe eine neue Injektionsserie angeschlossen, die diesmal in täglichen – insgesamt nur zehn – Injektionen von je 0,5 ml der oben angegebenen Antigen-Suspensionen bestand. Auch hier wurde jeweils vor der neuen Sensibilisierungsserie das Serum der Tiere wie vorher untersucht, desgleichen eine Kontrolle zehn Tage nach Abschluß der Injektionen vorgenommen.

Schließlich wurde vier Wochen nach Abschluß des gesamten Versuches jedem Tier Histamin in Dosen von 1 mg sowie 10 mg intravenös injiziert und der biologische Wirkungsmechanismus beobachtet.

Methoden der Immunserum-Untersuchungen und Anmerkungen zum jeweiligen Analysengang

1. Die Gesamteiweißbestimmung erfolgte nach der Biuretmethode von *Weichselbaum*.
2. Die Papierelektrophorese wurde nach den Angaben von *Grassmann* und *Hannig* ausgeführt.
3. Der Nachweis gebildeter Präzipitine im Serum der sensibilisierten Kaninchen erfolgte mit Hilfe des *Ouchterlony*-Geldiffusionstestes (5).
4. Die Immunoelektrophorese nach *Grabar* und *Williams* (2, 3, 4) wurde zum Zwecke der Differenzierung der mit der Agar-Diffusionstechnik beobachteten Präzipitate vorgenommen.

Die vorliegenden Analysen wurden im einzelnen folgendermaßen angesetzt: Anti-Histamin-Gammaglobulin-Komplex-(Immun-)Serum sowie Anti-Gammaglobulin-B(ehringwerke) wurden jeweils gegen Histamin-Gammaglobulin-Komplex, Histamin, Gammaglobulin-B sowie gegen Gammaglobulin-H (des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes), in Einzelfällen außerdem gegen Humanserum, angesetzt. Die Antigene kamen dabei in gleicher Konzentration zur Anwendung, wie sie für die Sensibilisierung der Kaninchen eingesetzt wurden. Das Immunserum der Tiere wurde jeweils im Verhältnis 1:1 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Von jeder Suspension, Antigenlösung wie Immunserum, wurden in die eigens dafür vorgesehenen Aussparungen der *Ouchterlony*-Schale je 0,2 ml eingelassen.

Ergebnisse

1. Analyse der Antigene

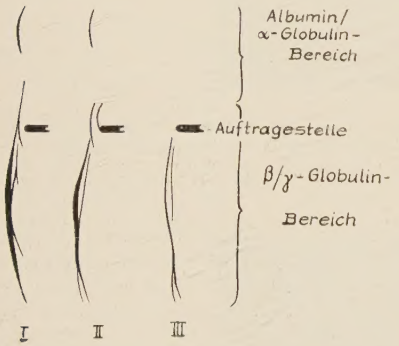
a) bei papierelektrophoretischer Analyse fiel auf, daß bei dem Histamin-Gammaglobulin-Komplex eine im Bereich der Gammaglobuline relativ breitbasige Fraktion in Erscheinung trat, welche auf Grund unterschiedlicher Farbintensitäten mindestens zwei Unterkomponenten enthielt. Human-Gammaglobulin der Behringwerke zeigte ebenfalls zwei Komponenten, von welchen eine etwas stärker anodisch wandernde besonders stark angefärbt war. Das zur Komplexbildung verwendete Gammaglobulin entsprach in etwa der Elektrophorese des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes.

b) Mit einfacher Agarelektrophorese konnten im wesentlichen die gleichen Befunde wie auf Papier erhoben werden. Allerdings war jeweils bei der Analyse sowohl des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes als auch bei der des Gammaglobulin-B in schwacher Konzentration ein Protein im Bereich der Humanalbuminfraktion zu beobachten.

c) Immunoelektrophoretisch (Abb. 1) wurden bei der Untersuchung des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes insgesamt fünf Fraktionen sichtbar, die sich hauptsächlich als langgestreckte Präzipitationslinien im Bereich der Beta-Gammaglobuline nachweisen ließen. Darüber hinaus fand sich eine feine Linie weit anodisch, etwa im Wanderungsbereich der Albumin-Alpha$_1$-Fraktionen. Die Immunoelektrophorese des Human-Gammaglobulin-B ergab mehrere Komponenten im Beta-Gammaglobulin-Bereich, die sich geringfügig in Länge und Form von denjenigen des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes unterscheiden, sowie eine schwache, weit anodisch gelegene Linie, die wohl einer Verunreinigung durch ein Eiweißsystem des Albumin-Alpha$_1$-Globulin-Bereiches entsprechen dürfte. Das Gammaglobulin-H ließ immunoelektrophoretisch ebenfalls mehrere Unterkomponenten im Beta-Gammaglobulin-System erkennen, eine schnell wandernde Proteinkomponente war jedoch nicht nachweisbar, was möglicherweise mit der geringeren Konzentration des Antigens zusammenhängt.

2. Ergebnisse der Gruppe K$_H$

a) Die Gesamteiweißwerte dieser Gruppe zeigten unter der Sensibilisierung keine besonderen Schwankungen.



I = Histamin-Gammaglobulin-Komplex
II = Human-Gammaglobulin (Behringwerke)
III = Human Gammaglobulin (dem Histamin-Gammaglobulin-Komplex zugrunde liegend)

Abb. 1 zeigt eine halbschematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analysen der in Versuch genommenen bzw. zu Testungszwecken verwendeten Antigene gegen Anti-Humanserum [1]).

b) Die papierelektrophoretisch ermittelten Werte für die relative Zusammensetzung der Serumeiweißkörper vor Versuchsbeginn entsprachen den bereits früher von uns aufgezeigten Mittelwerten bei Kaninchen (7). Während der Sensibilisierungsphase konnten auf Grund der vorliegenden Kontrollbefunde keine nennenswerten Veränderungen der Serumproteine beobachtet werden.

c) Mit dem *Ouchterlony*-Diffusionstest konnten bei den noch nicht behandelten Kaninchen gegen die einzelnen Antigene keine Präzipitate beobachtet werden. Bei erster Kontrolle wurden in dieser Gruppe ebenfalls keine Präzipitatbildungen nachgewiesen. Bei zweiter Kontrolle hingegen wurden mit allen Seren der Gruppe K$_H$ zwei bis drei Präzipitationslinien gegen den Histamin-Gammaglobulin-Komplex, aber auch gegen Gammaglobulin-B, nicht dagegen gegen Gammaglobulin-H auf-

[1]) Als Antihumanseren wurden die der Firma Travenol-International, München, sowie die der Behringwerke, Marburg, verwendet, wobei sich bei diesen Untersuchungen keine nennenswerten Unterschiede ergaben.

gezeigt. Die Präzipitate bei immunologischer Kontrolle der Seren unmittelbar vor Beginn der zweiten Sensibilisierungsserie, d. h. nach dem behandlungsfreien Intervall von zwanzig Tagen, waren insgesamt weniger stark ausgeprägt, die Linien er-

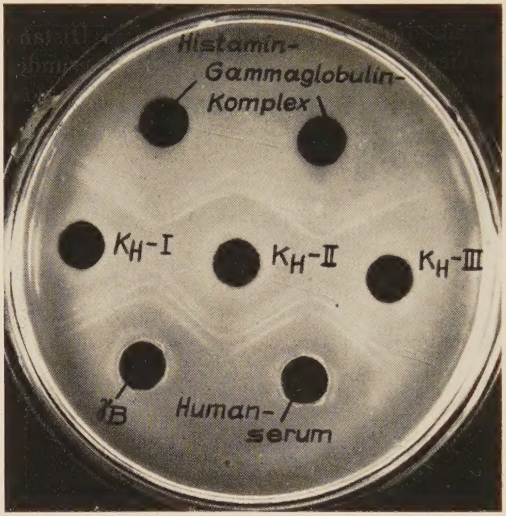


Abb. 2 Ergebnisse des Diffusions-Schalentestes nach *Ouchterlony* der Gruppe, die mit Histamin-Gammaglobulin-Komplex sensibilisiert wurde (letzte Kontrolle). Man erkennt deutlich mehrere Präzipitations-Systeme und außerdem durchweg Identitätsreaktionen der verschiedenen Komponenten untereinander.

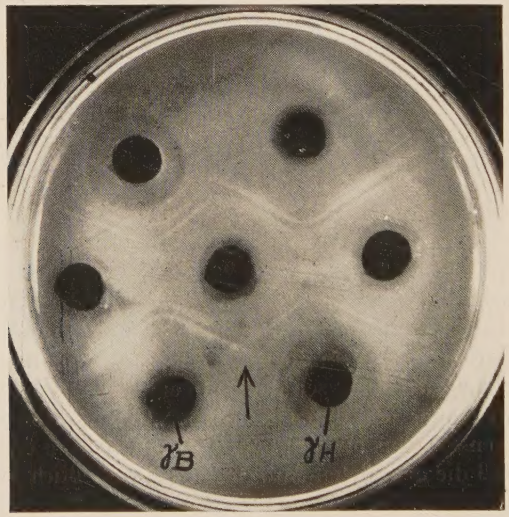


Abb. 3. In der Abb. 3 sind die gleichen Imunseren (K_H-I bis K_H-III der letzten Kontrolle) wie in Abb. 2 angesetzt, u. zw. oben gegen Histamin-Gammaglobulin-Komplex - wie in Abb. 2 -, unten dagegen die verschiedenen Human-Gammaglobulin-Typen. Man erkennt deutlich eine Kreuzreaktion einer der Gammaglobulinkomponenten des γB mit den Präzipitaten des γH.

schienen also zarter und waren in zwei von den drei Fällen auch an Zahl geringer. Die beste Präzipitinbildung ließ sich im Serum des Kaninchens KH-III gegen Histamin-Gammaglobulin-Komplex nachweisen. Bei Kontrolle nach Abschluß der zweiten Sensibilisierungsserie konnten etwa die gleichen Befunde wie zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolle, zum Teil sogar noch intensiver, erhoben werden.

Zu vermerken ist, daß die drei Seren der mit dem Histamin-Gammaglobulin-Komplex behandelten Tiere auch mit dem Serum eines Gesunden drei bis vier Präzipitationslinien ergaben (Abb. 2). Bei Vergleich des Gammaglobulin-B mit Gammaglobulin-H war festzustellen, daß eine Komponente der beiden Gammaglobulin-Präparate keine immunologische Identitätsreaktion zeigt (Abb. 3).

Gegen Histamin wurden in keinem Falle, d. h. in keinem Serum der behandelten Kaninchen und zu keiner Kontrolle, Präzipitine nachgewiesen.

3. Ergebnisse der Gruppe KG

a) Die Gesamteiweißwerte vor und nach und ebenso während der Injektionsserien ließen keine nennenswerten Schwankungen erkennen.

b) Desgleichen zeigten die papierelektrophoretischen Befunde keine besonderen Abweichungen der physiologischen Reaktion der Serumeiweißkörper. Eine Ausnahme bildete in dieser Gruppe lediglich Tier KG-III, bei welchem allerdings bereits vor Versuchsbeginn eine geringe Vermehrung des Gammaglobulins festzustellen war. Die Werte fielen jedoch noch unter die statistische Streuung.

c) Mit der *Ouchterlony*-Technik konnten vor Versuchsbeginn keine Präzipitate gegen das zur Sensibilisierung verwendete Antigen nachgewiesen werden. Bei erster Kontrolle wurde eine relativ deutliche Präzipitationslinie bei Diffusion des Serums von KG-III gegen Human-Gammaglobulin-B festgestellt. Bei zweiter Kontrolle konnten auch mit dem Serum der beiden anderen Kaninchen deutliche Präzipitate gegen Gammaglobulin-B nachgewiesen werden. Hier fiel insbesondere die Intensität der Präzipitationslinien auf. Insgesamt wurden drei bis vier Linien beobachtet, wobei u. U. ein fünftes Proteinsystem durch Diffusionseffekte überlagert worden ist. Bei der Untersuchung der Seren vor Beginn der zweiten Sensibilisierungsserie waren auch hier insgesamt schwächere Präzipitationsreaktionen aufgefallen. Jedoch zeigten sich erneut intensive Präzipitatbildungen bei letzter Serumkontrolle.

Die Immunseren der Gruppe KG ergaben positive Präzipitationsreaktionen sowohl gegen Gammaglobulin-B, gegen Gammaglobulin-H, gegen Histamin-Gammaglobulin-Komplex als auch gegen Humanserum. Auch in dieser Gruppe wurden gegen Histamin in keinem Falle Antikörper nachgewiesen.

d) Die immunoelektrophoretischen Ergebnisse sowohl der Gruppe KG als auch der Gruppe KH (vgl. S. 515/3) – bei Auftrennung des jeweiligen Antigens und Einlassen der Kaninchen-Immunseren in die seitlichen Kanäle – entsprachen im wesentlichen den oben beschriebenen Analysen der Antigensuspensionen gegen Antihumanserum. Bei Auftrennung der jeweiligen Kaninchen-Immunseren und Einlassen der entsprechenden Antigen-Suspensionen in hoher Verdünnung in die seitlichen Kanäle, ließ sich beweisen, daß die gebildeten Antikörper ausschließlich im Gammaglobulin-Bereich fixiert waren.

4. Bei der Testung mit Histamin in Dosen von 1 mg und 10 mg pro Kaninchen kam es bei allen Tieren vorübergehend zu Krampferscheinungen und Kreislaufkrisen, unter welchen das Tier KH-I (d. h. ein aus der Gruppe der mit Histamin-Gammaglobulin-Komplex vorbehandelten Kaninchen) ad exitum kam.

Alle übrigen Versuchstiere überstanden die Injektionen ohne weitere Komplikationen, somit also auch das Kontrolltier. Bei einem weiteren Versuch, höhere Dosen, nämlich 50 mg und 100 mg Histamin pro Tier zu applizieren, kam es bei 100 mg in jedem Fall zum tödlichen Schock.

Diskussion

Die biologische Wirkungsweise des hier untersuchten Histamin-Gammaglobulin-Komplexes soll nach *Parrot* und *Laborde* (6a, 6b, 6c) in einer Art aktiver Immunisierung mit Histamin bestehen, die das physiologische Histaminbindungsvermögen, das beim Allergiker krankhaft vermindert oder gar verloren gegangen ist, wiederherstellen soll. Man geht dabei von der Vorstellung aus, daß im Rahmen einer Sensibilisierung mit Histamin-Gammaglobulin-Komplex wohl gegen Gammaglobulin, aber auch gegen Histamin, gewissermaßen als die determinante Gruppe eines Vollantigens, spezifische Antikörper gebildet werden. Diese Histamin-Antikörper sollen dann im Sinne der Histaminophylaxie und der Histaminopexie freigesetztes Histamin binden (vgl. auch [1]).

Frühere eigene Untersuchungsergebnisse über den Wirkungsmechanismus von Histamin-Gammaglobulin-Komplex (8, 11, 12, 13) – bei allerdings unterschiedlicher Versuchsanordnung – machten es bereits unwahrscheinlich, daß die Hypothese der Histamin-Antikörperbildung bei Verwendung des derzeit zur Verfügung stehenden Histamin-Gammaglobulin-Komplexes den tatsächlichen Gegebenheiten entspräche. Der damals beobachtete rasche Wirkungseintritt innerhalb weniger Stunden im Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinasthma sprachen ebenso dagegen wie die Unspezifität der Effekte.

Die vorliegende Arbeit vermag auf Grund der Sensibilisierungsversuche mit Histamin-Gammaglobulin-Komplex sowie mit Human-Gammaglobulin diese Konzeption zu untermauern. Unter der mehrfachen Applikation des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes gelang es zwar, präzipitierende Antikörper nachzuweisen; die spezifischen Präzipitine waren jedoch nur gegen den Gammaglobulin-Anteil des Antigens gerichtet. Gegen Histamin wurden keine präzipitierenden Antikörper nachgewiesen. Im Rahmen der Methodik wurde allerdings bereits darauf hingewiesen, daß mit Hilfe der hier angewandten Techniken zum Antikörpernachweis ausschließlich präzipitierende Antikörper erfaßt wurden, so daß evtl. entstandene agglutinierende oder hämolysierende Antikörper unberücksichtigt blieben. Es erhebt sich jedoch grundsätzlich die Frage, ob der als Antigen verwendete Histamin-Gammaglobulin-Komplex in seiner Struktur einem tatsächlichen Vollantigen, bestehend aus Hapten = Histamin und Eiweißkomponente = Gammaglobulin, entspricht, wobei Histamin als determinante Gruppe fungiert haben müßte, oder ob der Histamin-Gammaglobulin-Komplex in nur lockerer Bindung vorliegt, wobei die Möglichkeit der frühzeitigen Abspaltung von Histamin gegeben wäre. Es liegt auf der Hand, daß damit zugleich die antigene Wirksamkeit des Histamin-Anteils indiskutabel wäre.

Die Tatsache, daß gegen den Eiweißkomplex des als Antigen verwendeten Präparates mehrere Präzipitationslinien, d. h. mehrere Antikörper gebildet worden sind, spricht dafür, daß das Antigen entweder primär verschiedene proteine Unterfraktionen enthält oder, daß bei der präparativen Darstellung des Human-Gammaglobulins andere Fraktionen, etwa Betaglobuline, nicht völlig entfernt werden konnten, wie dies die Voruntersuchungen und frühere Analysen (9, 10) gezeigt haben. Das Auftreten weiterer Präzipitine im Verlaufe einer Sensibilisierungsserie weist schließlich auf eine mögliche Hyperimmunisierung der Versuchstiere mit Bildung sog.

Nebenpräzipitine hin; diese sind allerdings durch ihre Unspezifität ausgezeichnet. Sie können entweder im Absorptionsversuch oder durch hohe Verdünnung der Immunseren weitgehend ausgeschaltet werden.

Wenngleich bei therapeutischer Anwendung des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes der Nachweis spezifischer Anti-Gammaglobulin-Immunkörper im menschlichen Serum bislang noch nicht geführt wurde, so schließt dennoch die Kenntnis der vorliegenden, tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse im Falle einer Behandlung mit einem solchen Präparat u. E. gewisse Gefahren ein. Sie bestehen in der Isosensibilisierung, wie dies von der Applikation anderer proteiner speziesgleicher Substanzen, wie Blut, Plasma oder auch isolierter Serumfraktionen (Albumin, Gammaglobulin, Prothrombin u. a. m.) her bekannt ist. Hierbei kann es also zu isoallergischen Reaktionen mit u. U. bedrohlichen Kreislaufkrisen und anderen Schockäquivalenten kommen. Ebenso ist zu diskutieren, daß die gegen den Gammaglobulin-Anteil und dessen Unterfraktionen gebildeten Antikörper mit den entsprechenden physiologischen Serumfraktionen spezifische Antigen-Antikörper-Reaktionen auslösen. Auf Grund der Verlaufsuntersuchungen im Tierexperiment konnte allerdings gezeigt werden, daß die gebildeten Protein-Antikörper relativ rasch aus dem Serum eliminiert werden, sei es durch eine Art Entgiftung oder durch eiweißkatabole Vorgänge oder aber durch Assimilation im Rahmen der physiologischen Stoffwechselvorgänge.

Was die biologischen Versuchsergebnisse an unbehandelten wie an mit Histamin-Gammaglobulin-Komplex vorbehandelten Kaninchen betrifft, so schließen sie einen spezifischen, immunologisch bedingten histaminbindenden Faktor im Serum eines vorbehandelten Tieres aus. Somit entfällt auch die erörterte Möglichkeit des Vorliegens etwa nichtpräzipitierender Histamin-Antikörper. Auf Grund des direkten histamin-, serotonin- und azetylcholinhemmenden Effektes kann also bei fehlender Antikörperbildung gegen Histamin der Wirkungsmechanismus des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes am ehesten dadurch erklärt werden, daß der Komplexverbindung neuartige pharmakologische Eigenschaften zukommt, d. h., daß es sich um eine, wenigstens teilweise definierte Substanz mit bestimmten pharmakologischen Effekten handelt. Wenig bekannt ist bisher über antiphlogistische Effekte, etwa am Rattenpfotenödemtest, Granulomtest oder über Permeabilitätseffekte, etwa im Hyaluronidasetest. Inwieweit auch beim Menschen zusätzlich eine unspezifische Antikörperbildung angeregt wird, wodurch im einen Falle eine Exazerbation bereits bestehender allergischer Phänomene gefördert wird, im anderen Falle eine bestimmte Immunkörperbildung im Sinne einer Art Desensibilisierung gemildert oder sogar unterdrückt werden kann, muß Gegenstand weiterer Untersuchungen bleiben. Die Möglichkeit eines unspezifischen Reizkörpereffektes durch Histamin-Gammaglobulin-Komplex ist auf Grund unserer früheren vergleichenden Untersuchungsergebnisse mit ACTH ebenfalls abzulehnen (13).

Bei der erwiesenen Ungewißheit einer immunologisch bedingten Histaminbindung einerseits und der aufgezeigten Gefahr von Nebenwirkungen (insbesondere der Isopräzipitinbildung) andererseits muß die Frage nach der therapeutischen Anwendbarkeit eines Histamin-Gammaglobulin-Komplexes, wie er derzeit zur Verfügung steht, bis zur neuerlichen Überprüfung des Wirkungsprinzips des in Versuch genommenen Präparates dahingestellt bleiben.

Zusammenfassung: Ein Histamin-Gammaglobulin-Komplex wurde in tierexperimentellen Studien und unter Verwendung von Präzipitin-Nachweismethoden dahingehend geprüft, ob unter der mehrfachen Applikation des als Antigen verwendeten Präparates eine histaminbindende Wir-

kung zu objektivieren sei. Unter der vorliegenden Versuchsanordnung wurden zwar präzipitierende Antikörper gegen Gammaglobulin und dessen Unterfraktionen sowie gegen proteine Verunreinigungen nachgewiesen, jedoch keine Anti-Histamin-Antikörper erfaßt. Weder serologisch noch biologisch konnte ein Anhalt dafür gefunden werden, daß während oder nach einer Histamin-Gammaglobulin-Komplex-Behandlung eine immunologisch bedingte Histaminbindung erfolgt.

Literatur

(1) *Gillissen, G.:* Med. Welt **1961**, 673. – (2) *Götz, H., G. Berg* und *F. Scheiffarth:* Z. Immunit.forsch. **114**, 72 (1957). – (3) *Grabar, P.:* Bull. Soc. chim. biol. **32**, 65 (1954). – (4) *Grabar, P.,* et *C. A. Williams:* Biochim. Biophys. Acta **10**, 193 (1953). – (5) *Ouchterlony, Ö.:* Progr. Allergy, Basel - New York, **5**, 1 (1958). – (6) *Parrot, J. L.,* et *C. Laborde:* a) Presse Méd. **61**, 1268 (1953); b) Presse Méd. **64**, 1765 (1956); c) Ciba Found. Symp. on Histamine, London, **52** (1956). – (7) *Scheiffarth, F.,* und *G. Berg:* Z. exper. Med. **119**, 550 (1952). – (8) *Scheiffarth, F.,* und *L. Zicha:* Kongr. Verh. Dt. Ges. inn. Med. **67**, 133 (1961). – (9) *Scheiffarth, F., H. Götz* und *H. Dutschke:* Z. Naturforsch. **15b**, 517 (1960). – (10) *Scheiffarth, F., H. Götz* und *H. Meyer:* Z. Naturforsch. **16b**, 186 (1961). – (11) *Scheiffarth, F., L. Zicha, K. Metzler, D. Bergner* und *M. Schepp:* Arzneimittelforsch. 1963 (im Druck). – (12) *Scheiffarth, F., L. Zicha, G. Schott, E. Schmid* und *U. Alms:* Arzneimittelforsch. **11**, 595 (1961). – (13) *Zicha, L., F. Scheiffarth* und *E. Schulze:* Arzneimittelforsch. **12**, 1177 (1962).

Bei der Schriftleitung eingegangen am 16. 11. 63
Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. F. Scheiffarth, Erlangen, Krankenhausstraße.

ALLERGIE UND ASTHMA
Jährlich erscheint ein Band mit 6 Heften. Bezugspreis pro Band DM 36,—, zuzüglich Postgebühren

Günther, Kirstein & Wendler, Leipzig O 27, Schönbachstraße 50 (III/18/149). ZLN 1381

Lebenslauf

Ich bin in Teheran am 25. 3. 1930 geboren. Die Volksschule und Oberrealschule besuchte ich in Teheran. Zwei Jahre lang arbeitete ich in der Röntgenpraxis meines Vaters. Dann entschloß ich mich zum Studium der Medizin in Deutschland.

Im Winter-Semester 1955-56 begann ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Im Jahre 1958 legte ich die ärztliche Vorprüfung und nach sechs klinischen Semestern das Staatsexamen ab.